

THESIS

MUNICH

1967

**Klinische Untersuchungen
über die kreislaufstabilisierende Wirkung
von Phenylpyrrolidinopentan (Sp 732)**

Günther Heydenreich

1967

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
SUNNYVALE, CALIFORNIA



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. W. Seitz

Klinische Untersuchungen über die
kreislaufstabilisierende Wirkung
von Phenylpyrrolidinopentan (Sp 732)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Günther Heydenreich
aus München

1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent: Prof. Dr. W. Seitz

Dekan: Prof. Dr. M. Kiese

Tag der mündlichen Prüfung: 4. April 1967

"AKADEMIE-DRUCK" - 8 München 13 - Adalbertstraße 30

Inhaltsübersicht

	Seite
I. Einleitung	1
II. Eigene Versuche	2
A. Auswahl der Versuchspersonen	3
B. Durchführung der Versuche	5
1. Akute Versuche	5
2. Langzeitversuche	10
III. Besprechung der Ergebnisse	13
IV. Diskussion	15
V. Zusammenfassung	24
VI. Literaturverzeichnis	25

I. Einleitung

Die hypotone Kreislaufstörung beeinträchtigt den sonst gesunden Menschen durch Mattigkeit, Müdigkeit, allgemeine Leistungs- und Konzentrationschwäche, leichte Ermüdbarkeit, Augenflimmern und Arbeitsunlust. Nun gibt es nur eine relativ kleine Zahl von Medikamenten gegen Hypotonie, so daß es naheliegend war, daß sich die Forschung weiter mit der Suche nach einer Verbindung beschäftigte, die sich als zuverlässiges Medikament gegen diese Kreislaufstörung eignen würde. Mit diesem Ziel wurde SP 732 (Phenylpyrrolidinopentan) entwickelt und in ausgedehnten Tierversuchen geprüft (1). Dann wurden die ersten Arzneimittelsversuche am Menschen durchgeführt, die günstige Wirkung und Verträglichkeit ergaben, aber nicht ausreichten, um das neue Mittel als Medikament in Klinik und Praxis einzusetzen. Dazu mußte es über eine genügend lange Zeit an einer größeren Zahl von Versuchspersonen geprüft werden, wie ähnliche Untersuchungen bei jedem neuen Medikament erforderlich sind.

Aufgabe vorliegender Arbeit ist es, über die praktische Prüfung von SP 732, auch unter den Bedingungen des Alltags, an einer größeren Zahl von Versuchspersonen mit hypotoner Kreislaufdysregulation zu berichten.

II. E i g e n e V e r s u c h e

Im Tierversuch hatten Dosen, die relativ 200 mal so hoch waren wie die, welche beim Menschen verabreicht werden sollten, selbst nach über 90 Tage dauernder Applikation, keinerlei toxische Wirkungen erkennen lassen (1). Aus dieser Tatsache und weil die Substanz sehr günstige Kreislaufwirkung versprach, durfte die Berechtigung abgeleitet werden, das zu prüfende Medikament in vorsichtigster Weise und unter genauer Beobachtung des Kreislaufverhaltens sowie der übrigen objektiven und subjektiven Kriterien, an geeigneten Versuchspersonen zur Anwendung zu bringen. Zuvor galt es jedoch, sich für eine sichere Methode zur Prüfung der Kreislaufregulation zu entscheiden. Die Meßergebnisse mußten für die qualitative wie quantitative Prüfung absolut zuverlässige Kurven der Kriterien liefern, um an ihnen, am Knick des kontinuierlich gerichteten Verlaufs und dem Anstieg, die Wirkung der Medikation erkennen zu können (3). Als Methode der Wahl ergab sich die "Regulationsprüfung des Kreislaufs" nach S c h e l l o n g (4), in einer den gegebenen Verhältnissen angepaßten Modifikation (2).

Dabei werden Blutdruck und Pulsfrequenz in Ruhelage, nach dem Aufstehen und nach Belastung gemessen und kurvenmäßig dargestellt. Damit wurde den Forderungen von M a r t i n i (3) für die Prüfung einer kreislaufwirksamen Substanz Rechnung getragen. Für die Versuche wurde die Reinsubstanz verwendet.

Inzwischen ist SP 732 unter der Firmenbezeichnung "Katovit", Hersteller Dr.Karl Thomae GmbH Biberach an der Riss, im Handel. Im Dragee sind außerdem noch Vitamine der B-Gruppe (B1, B2, B6, B12), pantothensaures Calcium, Nicotinsäureamid und Vitamin C enthalten.

A. Auswahl der Versuchspersonen

Die Kreislaufwirkung von SP 732 war in vorliegender Arbeit am Menschen unter den normalen Gegebenheiten des täglichen Lebens zu untersuchen. Zur objektiven Beurteilung der Wirkungen, die unter dem Einfluß der Medikation auftreten, bedurfte es natürlich gerade unter den Bedingungen des einfachen Alltags der sorgfältigen Auswahl geeigneter Versuchspersonen.

Aus einem ärztlich kontrollierten Personenkreis von 2 276 regelmäßig in Arbeit stehenden Personen wurden alle Hypotoniker ermittelt. Bei 82 Personen wurde hypotone Kreislaufdysregulation im Sinne S c h e l l o n g s festgestellt. Die Gefahr, einer Täuschung zu unterliegen, ist bei Menschen mit vegetativer Labilität und leichter psychischer Beeinflußbarkeit erheblich. Blutdruck- und Pulswerte können von diesen Faktoren erstaunlich verändert werden. Besonders bei Injektionen können die eigentlichen Symptome durch solche Einflüsse überlagert werden.

Um nun objektiv verwertbare Unterlagen im akuten Versuch zu erhalten, wurden die 82 Fälle mit echter hypotoner Regulationsstörung in Placeboversuchen getestet.

Als vorbehaltlos brauchbar für perorale und parenterale Substanzapplikation erwiesen sich 24 V.P. Nach Alter und Geschlecht schlüsseln sie sich folgendermaßen auf:

Tabelle 1

Alter	20-30	30-40	40-50	50-60	Gesamtzahl
♀	9	13	5	4	31
♂	9	11	18	13	51
	18	24	23	17	82
=====					
Geeignet:					
parenteral ♀	3		2		5
und					24
peroral					
(absolut) ♂	11		8		19
=====					
nur					
peroral ♀	3		-		3
					13
(bedingt) ♂	3		7		10
=====					
Insgesamt	20		17		37
=====					
Ungeeignet:					

Ausscheidung durch Anamnese bzw. Placeboversuch (psych. beeinfl. bar)				45	

B. Durchführung der Versuche

1. Akute Versuche

Um sich ein genaues Bild des Kreislaufverhaltens jeder einzelnen V.P. machen zu können, wurde jede V.P. einem dreifachen Leerversuch nach der Methode der Regulationsprüfung von Schellong unterzogen. Die dreifachen Kontrollen fanden unter gleichen Bedingungen statt. Aus ihnen wurden die Leermittelwerte von Blutdruck und Puls errechnet. An die Reihe der Leerversuche schloß sich die der akuten Versuche an. Naturgemäß erstreckte sie sich über einen längeren Zeitraum.

Um ein objektives Urteil über die tatsächlichen Wirkungen der Substanz auf die Kreislaufregulation zu begründen, muß es sich auf ein großes Zahlenmaterial stützen können. Daher wurde für die akute Versuchsreihe folgende umfassende Anordnung gewählt:

Jede V.P. durchläuft mindestens 5 Vergleichsreihen pro Dosis (10 und 20 mg) und Applikationsart (peroral und parenteral). Die Messungen von Blutdruck und Pulsfrequenz wurden nach Verabreichung der Versuchssubstanz 1'-3'-5'-7'-12'-15'-20'-30'-60'-120' und bei einigen noch zusätzlich nach 240' und 360' vorgenommen. Aus den Werten von jeweils mindestens 5 akuten Versuchen, deren Ergebnisse durch verschiedenste Faktoren wie Wetterlage, Tageszeit, Nahrungsaufnahme etc., bedingt, kleinere Abweichungen aufwiesen, wurden die Mittelwerte errechnet. Die Tabellen Nr.2 und Nr.2a geben einen kleinen Einblick in die arithmetischen Mittelwerte bei jeweils 2 Personen. Zur Auswahl der Patienten wurde der Schellong-Test verwendet. Der Effekt wurde nur am Ruheblutdruck (ohne Schellong-Test) gemessen.

55 J. ♂ F.

39 J. - ♀ - S.

10 mg p.o. 10 mg i.m. 20 mg p.o.

Tabelle 2 10 mg p.o. 10 mg i.m. 20 mg p.o.

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	P. RR. F/min.	F. RR. F/min.	F. RR. F/min.	P. RR. F/min.	P. RR. F/min.	P. RR. F/min.	P. RR. F/min.	P. RR. F/min.	P. RR. F/min.	P. RR. F/min.
leer	104/84 72	105/83 73	105/82 70	104/85 71		98/69 68	99/72 69	95/74 65	96/72 66	
1'	104/83 72	104/84 74	105/81 69	105/85 72		97/70 65	100/73 69	95/73 67	98/71 68	
3'	105/84 74	107/85 76	105/82 71	108/87 69		99/71 67	103/72 69	96/75 67	107/72 71	
5'	106/86 75	109/85 78	108/82 75	114/86 73		98/72 69	104/72 68	105/74 69	114/74 74	
7'	107/85 77	112/84 81	112/83 80	118/88 75		103/70 72	110/74 71	109/76 74	124/74 79	
10'	109/84 70	113/85 84	116/85 79	119/85 79		107/70 74	109/73 73	116/75 80	125/73 82	
12'	113/88 76	115/86 81	118/84 78	121/86 80		110/70 71	110/72 79	121/73 78	122/74 81	
15'	115/84 79	117/85 79	121/85 81	124/84 82		112/70 73	111/72 82	123/78 73	120/70 80	
20'	118/85 81	116/84 80	123/84 79	125/82 83		109/69 77	111/72 81	122/76 75	120/70 78	
30'	116/84 80	115/85 81	121/82 80	127/84 85		110/70 79	110/72 78	120/73 76	120/72 78	
60'	117/82 78	117/83 77	120/82 77	124/85 79		109/72 75	110/71 82	121/73 78	118/72 78	
120'	116/85 79	118/82 78	120/82 79	122/85 81		110/70 76	111/72 78	117/75 77	118/70 78	

Arithmetische Mittelwerte

5 x 5 x 9 x 5 x = 24 x 6 x 5 x 12 x 5 x = 28 x

Nüchternwerte

z.Teil nüchtern

Tabelle 2a

54 J. ♂ A.

49 J. ♂ B.

10 mg p.o.		10 mg i.m.		20 mg p.o.		20 mg i.m.		10 mg p.o.		10 mg i.m.		20 mg p.o.		20 mg i.m.					
1		2		3		4		5		6		7		8		9		10	
P.		P.		P.		P.		P.		P.		P.		P.		P.		P.	
RR F/min.		RR F/min.		RR F/min.		RR F/min.		RR F/min.		RR F/min.		RR F/min.		RR F/min.		RR F/min.		RR F/min.	
leer	103/84 73	105/85 73	103/85 74	103/85 73		101/82 68	101/81 67	100/82 67	101/82 76										
1'	103/84 73	105/85 75	103/85 75	104/85 75		100/83 68	102/80 70	101/82 69	101/82 68										
3'	106/84 72	105/85 76	105/85 73	107/86 77		102/82 70	104/80 71	100/82 70	104/83 69										
5'	106/85 74	108/85 75	108/85 74	110/88 76		106/84 71	107/82 73	105/82 70	109/84 74										
7'	108/84 75	110/86 78	111/86 78	114/85 79		109/85 73	108/83 74	108/83 74	112/86 79										
10'	113/85 78	114/86 76	118/88 77	119/83 83		110/86 74	110/84 76	114/84 75	115/85 81										
12'	115/87 79	116/87 78	121/87 80	124/84 82		112/85 73	114/83 80	119/83 78	119/85 79										
15'	117/87 77	119/88 80	124/88 81	127/81 81		112/82 74	116/84 77	122/84 80	124/84 81										
20'	118/89 79	120/87 79	127/87 79	129/83 81		115/81 76	117/84 78	124/86 79	123/85 80										
30'	119/88 80	116/89 82	126/88 81	129/84 82		114/82 72	115/83 79	123/83 80	126/84 80										
60'	120/89 77	122/88 77	124/86 80	128/85 77		113/83 78	116/80 84	124/84 84	123/85 84										
120'	119/88 80	120/88 78	120/87 80	127/85 81		113/82 71	114/81 77	120/84 77	122/86 81										

Arithmetische Mittelwerte

5 x 5 x 7 x 7 x = 22 x 6 x 5 x 7 x 5 x = 23 x

Nüchternwerte ohne Frühstück!

Nüchternwerte ohne Frühstück!

Aus der großen Zahl der Beobachtungen ergab sich der 20-Minutenwert als Charakteristikum des optimalen Anstieges der Blutdruckwerte. Zum Überblick sind in Tabelle 3, als Ausschnitt aus der Fülle vorliegender Versuchsergebnisse die 20-Minutenwerte für alle 4 Verabreichungsarten angeführt, im Vergleich zu den Leerwerten.

Tabelle 3: 20'-Werte nach Sp-732-Gaben

	ohne		10 mg p.o.)		10 mg i.m.)		20 mg p.o.)		20 mg i.m.)	
	RR	F/min	RR	F/min	RR	F/min	RR	F/min	RR	F/min
1. H. 7 35 J.	101/72	80	110/72	83	109/70	81	128/75	87	127/74	88
2. S. 4 39 J.	98/70	68	109/69	77	111/72	81	122/76	75	120/70	78
3. J. 4 39 J.	95/69	70	104/70	74	105/70	75	124/73	78	125/72	76
4. L. 4 44 J.	105/86	72	116/88	76	116/87	75	132/87	79	131/85	84
5. K. 4 51 J.	110/92	62	122/90	62	124/92	66	134/94	70	132/92	68
6. F. 4 30 J.	100/84	80	112/85	78	114/84	84	119/85	87	121/87	86
7. K. 4 32 J.	104/75	78	112/80	82	112/76	84	121/78	88	124/79	89
8. M. 4 29 J.	100/75	76	120/85	76	119/79	79	124/78	84	124/79	83
9. H. 4 29 J.	96/74	62	109/74	64	111/75	72	122/78	70	125/81	82
10. L. 4 30 J.	100/78	64	112/80	68	110/80	74	119/75	79	121/80	77
11. P. 4 31 J.	92/70	84	106/72	84	112/74	87	122/78	88	123/79	87
12. D. 4 34 J.	95/76	83	109/78	85	108/80	82	112/74	84	121/82	84
13. St. 4 32 J.	102/78	88	109/76	84	111/79	87	119/81	86	120/82	92
14. G. 4 39 J.	104/82	72	112/79	76	114/84	84	122/84	89	123/85	84
15. S. 4 38 J.	101/82	77	109/82	80	112/84	83	119/86	79	118/81	78
16. N. 4 37 J.	106/85	72	110/86	78	113/87	78	127/90	83	124/84	88
17. B. 4 49 J.	104/78	76	112/80	78	115/87	83	129/89	93	125/84	89
18. H. 4 50 J.	109/82	78	122/88	79	120/85	84	124/87	86	130/84	87
19. A. 4 54 J.	104/86	74	118/89	79	120/87	79	127/87	79	129/83	81
20. Sch. 4 51 J.	104/84	64	117/87	72	119/88	73	129/89	82	127/89	79
21. B. 4 58 J.	102/82	68	115/81	76	117/84	78	124/86	79	123/85	80
22. F. 4 55 J.	104/84	72	118/85	81	116/84	79	123/84	79	125/82	83
23. Kl. 4 60 J.	110/80	73	130/87	77	126/83	74	133/89	79	131/89	85
24. M. 4 54 J.	105/86	71	119/89	76	121/87	81	124/78	84	129/89	92

*) Arithmetische Mittelwerte

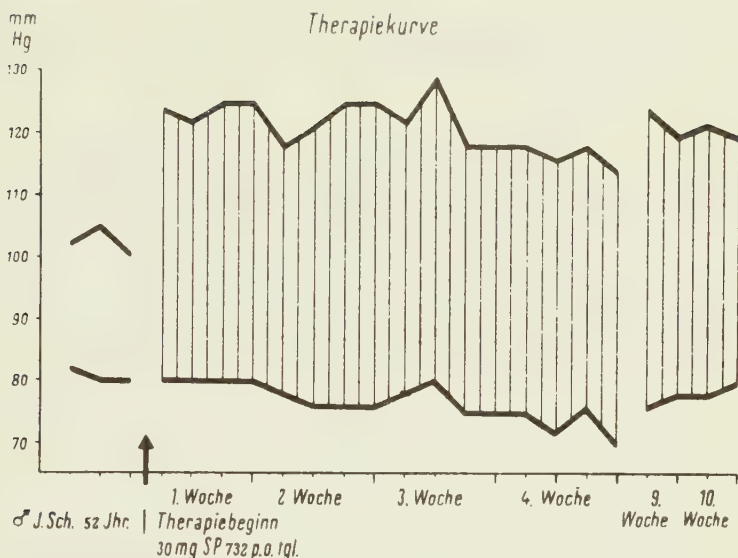
In allen Fällen wurden die gefundenen Werte an nicht hospitalisierten Personen, teilweise während oder nach der Arbeitszeit bzw. am Arbeitsplatz gewonnen. Der systolische Blutdruck stieg, nach Dosis und Applikationsart verschieden, um 10 - 25 mm, in einigen Fällen noch um einige Millimeter höher an. Der diastolische Blutdruck erhöhte sich im Gegensatz dazu nur um 2 - 7 mm, selten darüber, so daß immer eine Amplitudenvergrößerung festgestellt werden konnte. In fast allen Fällen hielt die Erhöhung des Blutdruckes während mehrerer Stunden an und sank dann allmählich langsam ab.

2. Langzeitversuche

Um die Reihe der Beobachtungen über die Kreislaufwirkung von SP 732 zu bereichern, wurde im Fortgang vorliegender Arbeit neben den akuten Versuchen auch ein Personenkreis von 21 Patienten mit hypotoner Kreislaufdysregulation mit der Substanz über längere Zeit behandelt. Dazu kamen noch 18 Normotoniker mit Neigung zu Kreislaufkrisen hypotoner Art. Die Behandlung der Patienten wurde während eines längeren Zeitraumes, teilweise 4 Monate und darüber, fortgesetzt. Das Alter der Patienten mit hypotoner Kreislaufdysregulation lag zwischen 32 und 56 Jahren. Vor Beginn der Therapie mit Sp 732 waren die Blutdruckwerte der Patienten, bezogen auf das Alter, zu niedrig. Die Blutdruckamplituden lagen ohne Ausnahme unter der unteren Grenze der Norm. Eine Reihe von mehr subjektiven, physischen wie psychischen Symptomen erschwerte diesen Menschen das Leben. Geistig tätige Personen beeinträchtigte die herabgesetzte Konzentrations- und Merkfähigkeit. Sie fühlten sich in ihrer Leistungsfähigkeit eingeschränkt. Körperlich arbeitende Patienten klagten über ähnliche Erscheinungen wie Arbeitsunlust, Mattigkeit, großes Schlafbedürfnis und zum Teil über stenokardische Symptome. Innerhalb kurzer Zeit normalisierten sich die Blutdruckwerte und damit die Kreislaufverhältnisse aller 21 Hypotoniker durch die Behandlung mit Sp 732. Vorher waren die Beschwerden weder durch Coffein noch durch andere zentrale und periphere Kreislaufanaleptika ausreichend zu beheben.

In Abb.1 ist die Therapiekurve eines dieser Patienten dargestellt. Der Anstieg des systolischen Blutdruckes und die Amplitudenvergrößerung kann daraus deutlich abgelesen werden.

Abb. 1



Von den behandelten Patienten berichtete jeder einzelne dankbar und anerkennend über seine, im Vergleich zu vorher, weit größere Arbeits- und Lebensfreude. Diese subjektive Angabe der Patienten verdient hervorgehoben zu werden, nachdem körperliches Wohlbefinden und geistige Frische eine nicht zu unterschätzende Rolle im täglichen Leben spielen. Die Medikation wurde bei allen 21 Personen gleichbleibend fortgesetzt. Als Dosierung wurden 30 mg pro die gewählt.

Die Blutdrucksteigerung und Amplitudenvergrößerung hielt bei konstanter Medikation in allen Fällen regelmäßig an. Die Begleiterscheinungen der vegetativen Dysfunktion gingen auf physischem wie psychischem Gebiet, wie bereits angedeutet, vollständig zurück.

Es erhebt sich die Frage, ob während einer Periode der Dauerverabreichung, bei einer Dosis von 30 mg pro die, nach kürzerer oder längerer Zeit unerwünschte Nebenerscheinungen aufgetreten sind. Hierzu kann berichtet werden, daß weder motorische Unruhe, noch Appetit- und Schlafstörungen oder unangenehme psychische Sensationen bei Dauerbehandlung mit 30 mg pro die aufgetreten sind. Unter den ständigen Kontrollen der Blutzuckerwerte und Urinbefunde fand sich keine Abweichung von der Norm.

So bleibt noch die nächste kritische Frage, ob sich im Laufe der Zeit eine Dosiserhöhung als notwendig erwiesen hat. Die Antwort darauf scheint, wie auch die vorausgehende, besonders bemerkenswert: die Dosierung von insgesamt 30 mg pro die mußte zur Erhaltung einer gleichbleibenden Wirkung und damit des Erfolges in keinem Fall erhöht werden.

Es zeigte sich also bei den Fällen mit Dauerverabreichung von Sp 732 der in den akuten Versuchen erzielte Blutdruckeffekt als Dauerwirkung: je nach Dosierung konnten die systolischen Blutdruckwerte von Personen mit hypotoner Kreislaufdysregulation um 15 - 30 mm Hg angehoben werden. Nachdem die diastolischen Blutdruckwerte, im Gegensatz zu den systolischen nur um 5 - 10 mm Hg, auch je nach Dosierung, anstiegen, ergab sich daraus ein durchschnittlicher Amplitudenzuwachs um 10 bis 20/25 mm Hg. Beobachtete man die Amplitudenvergrößerung während mehrerer Monate, so konnte man feststellen, daß sie sich im Mittel um 20 mm Hg hielt. Die systolischen RR-Werte waren dabei um ca. 30 mm Hg angehoben.

Bei Betrachtung des Kreislaufverhaltens der 18 Normotoniker mit anfallsweiser Neigung zu hypotonen Kreislaufkrisen fallen die ähnlich günstigen Ergebnisse auch bei dieser Patientengruppe auf. Im Vordergrund stand hier die stets als sehr angenehm empfundene, günstige Beeinflussung der Leistungsminderung. Die spezifische Wirkung auf den Blutdruck konnte hier wie auch sonst nur bei vorhandener hypotoner Dysregulation beobachtet werden. Diese Personengruppe bekam ebenfalls 30 mg pro die verabreicht. Bei anhaltend normalen Blutdruck- und Pulswerten stellten sich keine über die normale Schwankungsbreite hinausgehenden Blutdrucksteigerungen oder Pulsfrequenzänderungen ein.

III. Besprechung der Ergebnisse

In einem ärztlich erfaßten Personenkreis von 2 276, in Arbeit stehenden Personen, hatten 82 eine echte hypotone Dysregulation des Kreislaufs im Sinne Schellongs (2).

Als plazeborefraktär, besonders hinsichtlich des Blutdruckes gegenüber Injektionen, erwiesen sich 24 Hypotoniker geeignet für die akuten Versuche, die - entsprechend der Aufgabenstellung - unter den Bedingungen des täglichen Lebens durchgeführt wurden.

Neben den akuten Versuchen wurden 21 Patienten mit hypotoner Kreislaufdysregulation und 18 Normatoniker mit Neigung zu hypotonen Kreislaufkrisen über längere Zeit, teilweise mehr als 4 Monate, mit Sp 732 peroral behandelt.

Als optimale Dosierung wurden morgens nüchtern 20 mg und gegen 13 Uhr weitere 10 mg peroral ermittelt.

Alle 21 Patienten, die im Alter von 32 bis 56 Jahren waren, hatten vor Beginn der Behandlung mit Sp 732 Blutdruckwerte, die bezogen auf ihr Alter zu niedrig waren. Die Blutdruckamplituden lagen ausnahmslos unter der unteren Normgrenze. Im Klagebild standen herabgesetzte Leistungsfähigkeit, verringerte Konzentrations- und Merkfähigkeit, besonders bei geistig tätigen Personen, obenan. Daneben fanden sich Mattigkeit, Arbeitsunlust, vermehrtes Schlafbedürfnis, hohe Wetterfühligkeit und teilweise stenocardinische Symptome. Vorher waren alle diese Beschwerden weder durch Coffein noch durch andere zentrale und periphere Kreislaufanaleptica in befriedigender Weise zu beheben gewesen. Unter der Therapie mit Sp 732 normalisierten sich die Blutdruckverhältnisse aller 21 hypotoner Patienten innerhalb kurzer Zeit.

Doch hielt nicht nur die Blutdrucksteigerung bei konstanter Medikation eindeutig an, sondern verschwand das Gesamtbild der vegetativen Dysfunktionen, wohl infolge der zentralen Stimulierung. Sämtliche 21 Patienten wurden physisch wie psychisch wieder voll einsatzfähig und berichteten über gehobene Arbeits- und Lebensfreude. Die Dosierung von 30 mg pro Tag brauchte zur Erhaltung einer gleichbleibenden Wirkung in keinem Fall erhöht zu werden. Nebenerscheinungen wie motorische Unruhe, Appetit- und Schlafstörungen oder psychische Sensationen sind auch bei Dauerbehandlung mit 30 mg pro die bemerkenswerter Weise nicht aufgetreten. Harnbefunde und Blutzuckerwerte waren bei allen Kontrollen normal. Der Blut-

druckeffekt hielt auch bei Dauerverabreichung an: die niedrigen systolischen RR-Werte der hypoton dysregulierten Personen konnten im Durchschnitt, je nach Dosierung, um 15 bis 30 mm Hg gehoben werden (2). Da die diastolischen RR-Werte demgegenüber im allgemeinen nur um etwa 5 - 10 mm Hg anstiegen, ergab sich daraus ein Amplitudenzuwachs von durchschnittlich 10 bis 25 mm Hg, je nach Dosierung der Substanz. Bei den Langzeitbeobachtungen hielt sich diese Amplitudenvergrößerung im Mittel um 20 mm Hg, bei einer Anhebung der systolischen Blutdruckwerte um etwa 30 mm Hg.

In einzelnen Fällen konnte die Dosis nach einer Zeit gesenkt werden, während die RR-Werte gleich hoch blieben.

Die Beobachtung der 18 Normotoniker mit anfallsweiser Neigung zu hypotonen Kreislaufkrisen ergab bei der Dosierung von 30 mg pro die keine über den Bereich üblicher Schwankungen hinausgehende Blutdrucksteigerungen und Pulsfrequenzänderungen.

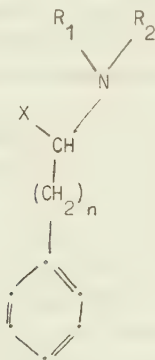
Die günstige Beeinflussung der Leistungsminderung stand hier im Vordergrund. Der Blutdruckeffekt konnte nur bei Vorliegen hypotoner Dysregulation beobachtet werden.

Überblickt man die Ergebnisse vorliegender Untersuchungen über die kreislaufstabilisierende Wirkung von Sp 732 bei hypotoner Regulationsstörung, so kann die Substanz als geeignet zur Behandlung der hypotonen Kreislaufregulation bezeichnet werden.

IV. D i s k u s s i o n

Zur P h a r m a k o l o g i e der in dieser Arbeit untersuchten Substanz berichten R. K a d a t z und E. P o e t z s c h (1) über eingehende tierexperimentelle Prüfungen einer größeren Zahl tertiärer Amine während eines Zeitraumes von 3 Jahren. Die Substanzen waren mit dem Ziel hergestellt worden, neue papaverinartige Verbindungen mit einer gewissen Wirkungsspezifität auf bestimmte Organe wie z.B. den Uterus zu finden. Dabei fand man eine zentral stimulierende Wirkung bei den Verbindungen auf, deren $n = 1$ ist (Abb.2).

Abb. 2



Die Motilitätssteigernde Wirkung der Verbindungen wurde an Ratten in Zitterkäfigen im Vergleich zu Coffein untersucht. Die Verbindung unter der Versuchsbezeichnung Sp 732 ließ optimale Wirkungen erkennen und wurde in s.c. und p.o. Applikationsweise an Rattenmännchen und Meer-schweinchen, Katzen und Hunden erprobt. Die zentral stimulierende Wirkung des Sp 732 wurde auch bei bestehendem Reserpin-Effekt geprüft und konnte während 4 - 5 Stunden klar nachgewiesen werden. In diesem Zusammenhang kann man von einem deutlichen Reserpin-Antagonismus sprechen.

Die Kreislaufwirkung von Sp 732 wurde in mehreren großen Versuchsreihen an Hunden und Katzen eingehend beobachtet. Im Mittel betrug der maximale Blutdruckanstieg 44 mm Hg. Die Kreislaufwirkung blieb auch nach Vorbe-handlung mit hohen Dosen von Ganglienblockern erhalten, sowie nach Gaben von Dibenamin (50 mg/kg i.v.). Ebenso ist sie noch an decerebrierten und decapitierten Katzen und nach Zerstörung des Rückenmarks auslösbar. Sie bleibt auch nach Adrenektomie erhalten und ließ sich bei Carotissinus-schlingen-Hunden anhaltend wirkend nachweisen.

An den Gefäßen trat durch Sp 732 keine Engerstellung auf. Am isoliert durchströmten Kaninchenohr, dessen Gefäße vorher durch einen tonussteigernden Zusatz von Sympatol 2×10^{-5} oder $\text{BaCl}_2 \cdot 2 \times 10^{-4}$ enger gestellt worden waren, konnte bei Sp 732 sogar eine Weiterstellung der Gefäße ähnlich wie bei Papaverin beobachtet werden.

Als Herzwirkung konnte in fast allen Versuchen eine Frequenzzunahme bis zu 17 % festgestellt werden.

Die atemanaleptische Wirkung fiel an einer Reihe von Versuchstieren auch in Narkose auf. Plethysmographisch wurde eine Zunahme der Atemfrequenz bis zu 72 % ermittelt. Auch die Atemtiefe war ausgeweitet. Eine dosisabhängige Wechselwirkung ließ sich auch bei Morphin und Barbituraten nachweisen. An sympaticometischen Wirkungen wurde eine deutliche Steigerung der Adrenalin- und Noradrenalinwirkung beobachtet. Ebenso wurde der Nickhaut- und Sympaticustonus anhaltend gesteigert.

Überschaut man die Wirkungen von Sp 732 im Tierversuch, dann findet man, daß für eine gewisse Beziehung zu den Weckaminen vielleicht die als zentral zu deutende Steigerung der Motorik, die anhaltende Erhöhung des Blutdruckes, Anregung der Atmung, analeptische Wirkung nach Schädigung durch Morphin und Narkotika, sprechen würden. Im deutlichen Unterschied zu den eigentlichen sympaticometischen Aminen fehlt jedoch bei Sp 732 eine vasokonstriktorische Wirkung an peripheren Gefäßpräparaten, eine Erhöhung des Blutzuckers und eine kontrahierende Wirkung auf die glatte Muskulatur der Samenblase. W.R. Hess konnte ähnliche Effekte, wie sie nach Sp 732 zu beobachten sind, durch elektrische Reizung der zentralen Kerngebiete des Sympaticus im Hypothalamus auslösen. Es ist daher anzunehmen, daß Sp 732 vorwiegend im Diencephalon angreift. So können seine Wirkungen als eine ergotrope Einstellung des Organismus im Sinne von W.R. Hess gesehen werden, zusammen mit einer Erhöhung der Funktions- und Abwehrbereitschaft.

Um die Kreislaufwirkung von Sp 732 am menschlichen Organismus zuverlässig beobachten zu können, bedurfte es einer vielseitig erprobten und weitgehend sicheren Methode, die den Gegebenheiten des Lebens Rechnung trägt.

Gegenüber den subjektiven Angaben der Patienten stehen nach Martini (3) an einfachen klinisch exakt meßbaren Kriterien des Kreislaufs zur Verfügung: Herz- und Pulsfrequenz, Blutdruck, Flüssigkeitsbilanz, Körpergewicht und Atemfrequenz.

Die H e r z f r e q u e n z beobachten wir in bezug auf ihr gerichtetes Ansteigen oder Absinken und auf ihre Einstellung auf ein bestimmtes (konstantes) Niveau. Die P u l s f r e q u e n z ist mit ihr identisch, sofern es nicht infolge Arrhythmie zu frustrierten Herzschlägen kommt - das so entstehende Pulsdefizit ist dann charakteristisch für die Häufigkeit der frustrierten Systolen. Die F l ü s s i g k e i t s b i l a n z , das gute Verhältnis oder Mißverhältnis zwischen Flüssigkeitsaufnahme und Harnausscheidung verbessert und verschlechtert ihre Richtung umgekehrt wie die Herzfrequenz; mit dem Rückgang der Harnausscheidung steigt im allgemeinen die Herzfrequenz, um mit dem Steigen der Harnflut wieder abzufallen. Nur bei sehr genauer Messung von Flüssigkeitsaufnahme, einschließlich Obst, Gemüse, Suppen und Saucen einerseits und Harnscheidung andererseits, hat ihre Aufzeichnung und die Aufstellung einer Flüssigkeitsbilanz Sinn und Berechtigung. Auch bei zuverlässigen Messungen sind Unsicherheiten durch die Perspiratio sensibilis und insensibilis, manchmal auch durch Wasserverluste mit dem Stuhlgang unvermeidlich und schwer erkennbar. Die regelmäßige, wenigstens zweimal wöchentliche K ö r p e r w ä g u n g (morgens nüchtern) ist deshalb oft ein zuverlässigeres Maß der Flüssigkeitsbilanz als ihre unmittelbaren Messungen.

Das sonst so bedeutungsvolle E l e k t r o k a r d i o g r a m m tritt bei der Prüfung eines Kreislaufmittels hinter die bisher aufgeführten Merkmale sehr zurück (3). Es ist im allgemeinen in seinen Veränderungen nicht so abhängig von dem Zustand der jeweiligen Dekompensation oder Kompensation, daß seine Änderungen über diese etwas Zuverlässiges aussagen würden. Dazu kann es von vornherein in nicht übersehbarer Weise von Tagesschwankungen abhängen. In Ausnahmefällen ist es anders, das EKG ändert seine Form in einer verfolgbaren Proportion zum Zustand des Herzens und im Grad der Dekompensation; wenn das bekannt und sichergestellt ist, wird man selbstverständlich auch das EKG als Kriterium der Herzinsuffizienz mit heranziehen.

Handelt es sich lediglich um die qualitative Untersuchung, ob ein Mittel überhaupt als kreislaufwirksame Substanz im Sinne der Regulierung eines insuffizienten Kreislaufs wirkt, dann genügen schon kontinuierlich gerichtete Kurven. Die Erfolgsbeurteilung erfolgt dann auf Grund der Diskontinuität von Verlaufsrichtungen der einzelnen Merkmale. Am günstigsten für eine therapeutische Prüfung ist eine kontinuierliche Kurve der Kriterien (3). Die Verlaufskurve muß noch in einer Bewegung sein, damit dem Mittel überhaupt Gelegenheit gegeben werden kann, seine Wirkungsmöglichkeit zu beweisen, und diese Bewegung muß eine kontinuierliche sein,

damit eine gewollte (therapeutische) oder ungewollte Änderung der Bedingungen sich in einer Diskontinuität bemerkbar machen kann. Wie es einerseits unlogisch wäre, einen Patienten einem Mittel auszusetzen, ohne zu wissen, ob er nicht ohne das Mittel sich ebenso verhalten hätte, so ist es andererseits zwecklos, ein Mittel auf seine Wirkung dort prüfen zu wollen, wo kein meßbares Kriterium mehr zur Verfügung steht. Die kontinuierliche Verlaufskurve wird also bei Anwendung der genügenden Dosis eines Mittels eine diskontinuierliche Wendung (einen Knick) in der Richtung zur Norm nehmen, falls dem Mittel eine dynamische, also analeptische Kreislaufwirkung zukommt; z.B. der Blutdruck steigt, die Amplitude sich vergrößert, die Atemtiefe zunimmt, Müdigkeit abklingt und sich Frische einstellt. Wann im Einzelfall vor vollendeter Kreislaufregulation mit dem zu prüfenden Medikament eingesetzt werden soll, ist individuell verschieden.

Am sichersten, klarsten und bequemsten ist die Beurteilung, solange noch zahlenmäßig zu verfolgende Kriterien zur Verfügung stehen. Sind diese schon ganz verschwunden, bleiben also nur noch subjektive Symptome, so wird die Beurteilung viel schwieriger. Fehlen gar diese Symptome überhaupt, so ist der Kranke untauglich geworden zur therapeutischen Prüfung (3). Es ist im Interesse der Prüfung und des Kranken wichtig, möglichst rasch an das Ziel der kontinuierlichen noch nicht konstanten Kurve heranzukommen, ohne das Ziel zu überschreiten, d.h. nicht erst zu kompensieren, um dann wieder einen Rückfall in die Dekompensation zuzulassen - was die Grenze des ethisch Zulässigen nur dann nicht überschreiten würde, wenn keinerlei Gefahr mehr zu befürchten ist.

Bei der quantitativen Prüfung eines Kreislaufmittels erreichen wir eine höhere Einsicht in seinen Wirkungsgrad, wenn wir seine verschiedenen Wirkungsgrade sorgfältig untersuchen.

Dabei ist die Suche nach der Dosis *efficax minima* die grundlegende Aufgabe, von der jeder weitere therapeutische Vergleich ausgeht (3). Dabei muß schon die Basis des Versuchs, wenn irgend möglich, eine 'konstante' sein. Eine kontinuierliche, aber noch in Bewegung befindliche (noch nicht konstante, noch nicht horizontale, sondern eine Senkung der Steigung enthaltende Kurve) wird hier meist nicht so gleichmäßig sein können, wie wir es nötig haben, um die jeweilige Situation klar genug zu erkennen. Es ist hier also nicht mehr erwünscht, daß noch ein Stadium der Bewegung vorhanden sei. Es soll ein Ruhezustand (Gleichgewicht) eingetreten sein. Aber die 'Konstanz' muß

noch eine 'labile' sein. Sie muß so dicht an der Grenze der Dekompensation liegen, daß ein geringes Unterschreiten der zur Erhaltung der Kompensation eben ausreichende Dosis schon einen Ausschlag nach der Seite der Dekompensation hervorruft. Die Dosis der hier zu prüfenden Mittel muß also die kleinste, zur Erhaltung der Kompensation eben ausreichende sein. Dabei ist nicht zu vermeiden, daß zur Auffindung dieser eben noch wirksamen und genügenden Dosis, der Dosis *efficax minima*, die Kompensationsgrenze vorübergehend unterschritten wird. Sobald dieses Unterschreiten durch Absinken des Blutdrucks, Verkleinerung der Amplitude, Zunahme der Ermüdbarkeit und andere darauf beruhende psychische Symptome erkannt worden ist, ist die Dosis sofort wieder so weit zu steigern, daß die Kompensation gerade wieder hergestellt ist. Es ist Sache der ärztlichen Erfahrung und Gewissenhaftigkeit, daß bei diesem tastenden Suchen nach der Dosis *efficax minima* keinesfalls ein Schaden für den Patienten eintritt, daß überhaupt nur solche Patienten dazu herangezogen werden, bei denen kein Schaden riskiert wird (3).

Es ist selbstverständlich, daß die Gleichartigkeit der Lebensbedingungen während der ganzen quantitativen Prüfungszeit eher noch strenger durchzuführen ist als bei der qualitativen Prüfung des Mittels; die größere Empfindlichkeit der Einstellung, die Wichtigkeit des kontinuierlichen 'und' horizontalen Verlaufs machen diese Gleichartigkeit hier erst recht zu einer absoluten Notwendigkeit.

Die Versuchspersonen haben sich auf unser Anraten verständig um Einhaltung gleichbleibender Lebensbedingungen bemüht.

Nachdem sich die Untersuchungen vorliegender Arbeit auf den Einfluß der zu prüfenden Substanz auf die hypotone Kreislaufdysregulation erstreckten, erschien die "Regulationsprüfung des Kreislaufs" nach S c h e l l o n g (4) als die Methode der Wahl.

In Teil I der Regulationsprüfung werden der systolische und diastolische Blutdruck sowie die Pulsfrequenz im Liegen, in aufrechter Stellung und abermals im Liegen festgestellt. Daran schließt sich als Teil II ein Treppenlauf in 'ziemlich schnellem' Tempo an, nach welchem wiederum Puls- und Blutdruckwerte bestimmt werden. Als Teil III bezeichnete Schellong eine elektrokardiographische Prüfung, die gleichzeitig mit Teil II, also nach dem Treppenlaufen, durchgeführt werden kann.

Auf eine genaue Darstellung des Teiles III, die Messung der QRS Schwan-
kung, darf an dieser Stelle verzichtet werden. Das EKG gibt Aufschluß

über die Beschaffenheit des Herzmuskels und die Herztätigkeit; über Reizleitung und Ausbreitung im Herzen und Organismus. Nachdem bei der hypotonen Kreislaufdysregulation jedoch der Vasomotorentonus und sein Funktionieren die entscheidende Rolle spielen, ist das EKG als Kriterium für die Untersuchungen vorliegender Arbeit nicht in Betracht zu ziehen.

Als Versuchspersonen wurden bei den Untersuchungen nur herzgesunde Personen mit normalem EKG gewertet, um eine Verfälschung durch kardial bedingte Störungen zu vermeiden.

Um die Frage beantworten zu können, welche klinischen Schlüsse sich aus dem Verhalten von Blutdruck und Puls in aufrechter Körperstellung ziehen lassen, sind zuerst einige Punkte der normalen Regulationsvorgänge zu erwähnen.

1. Normale Kreislaufregulation

Bei aufrechter Stellung findet man, daß sich der systolische Blutdruck etwas verschieden verhält: er kann ein wenig ansteigen, auch gleichbleiben oder etwas absinken. Eine Senkung von 15 mm Hg ist aber sehr selten; sie stellt bereits einen Grenzfall zum Pathologischen dar. Während des Stehens kann sich die Senkung bei Gesunden allmählich ausgleichen. Der diastolische Blutdruck steigt meistens um einige Millimeter, etwa 5 - 10; manchmal bleibt er gleich, in wenigen Fällen nur sinkt er etwas ab, steigt aber noch während des Stehens wieder an. Die Pulsfrequenz zeigt eine Zunahme um 10 - 12 Schläge pro Minute, manchmal sogar bis 40 Schläge. Die Zunahme ist bei jugendlichen Personen größer als bei älteren.

Während des Stehens sind die Veränderungen des Blutdrucks also geringfügig. Das bedeutet aber nicht, daß sich im Kreislauf nicht viel ereignet; im Gegenteil setzen recht verwickelte Regulationsvorgänge ein, die bewirken, daß der Blutdruck sich so wenig ändert. Man muß die Erhaltung eines genügenden Minutenvolumens in aufrechter Stellung sozusagen als Ziel der Regulationsvorgänge bezeichnen, denn ohne diese mußte das Minutenvolumen beträchtlich dadurch abnehmen, daß sich infolge der Schwerkraft zuviel Blut in den unteren Körperteilen ansammelt. Auf gute Regulationsvorgänge in aufrechter Stellung kann geschlossen werden, wenn der systolische Blutdruck etwas ansteigt, gleich bleibt oder um 5- 10 höchstens 15 mm abfällt, während der diastolische Druck

gleich bleibt oder um wenige Millimeter ansteigt. Das Verhalten der Pulsfrequenz kann nicht als Ausdruck einer Regulationsbestrebung gewertet werden.

2. Störungen der Kreislaufregulation

Von einer Störung der Kreislaufregulation muß gesprochen werden, wenn das Minutenvolumen in aufrechter Stellung ungenügend ist. Daraus ist zu schließen, daß die Regulationsvorgänge gestört sind. Störungen können eintreten a) dadurch, daß periphere Gefäßbezirke abnorm weit sind und sich beim Stehen so stark mit Blut füllen, daß ein genügendes Minutenvolumen, trotz an sich guter Regulationsimpulse, entgegen der Schwerkraft nicht gefördert werden kann. Die Blutdruckwerte im Liegen sind bei solchen Personen oft unter den normalen, die Amplitude kann überraschend klein sein. Es handelt sich um die "hypotone Störung". b) dadurch, daß der nervöse Regulationsmechanismus nicht funktioniert; diese Art der Störung hat Schellong als "hypodyname" Regulationsstörung bezeichnet.

Die hypotone Regulationsstörung findet man bei Menschen mit hochgradigen Krampfadern, Akrozyanose und Gefäßschwäche aus verschiedenen Gründen. Diese Personen zeigen ein auffallendes Absinken des Blutdruckes in aufrechter Stellung, vor allem des systolischen Blutdruckes. Oft klagen sie über ein Schwindelgefühl im Stehen (kein Drehschwindel, sondern Schwarzwerden vor den Augen), über Müdigkeit, Gähnen und Zwang zum tiefen Luftholen in aufrechter Stellung, auch im Gehen. Sobald sie sich hinlegen, schwinden diese Beschwerden rasch. Bei Patienten mit Akrozyanose nimmt die zirkulierende Blutmenge im Sitzen beträchtlich ab. Auch im Stehen ist bei solchen Menschen eine derartige Abnahme des rasch zirkulierenden Blutes zu finden. Unter Verminderung der rasch zirkulierenden Blutmenge steigt die Sauerstoffausnutzung erheblich über normal an, eben als Ausdruck der Zirkulationsverlangsamung in den unteren Extremitäten. Gegenüber diesem Blutentzug läßt der Organismus die Regulationen kräftig in Tätigkeit treten. Der diastolische Blutdruck ist bisweilen stärker erhöht, so daß die Blutdruckamplitude verringert ist. Der Venendruck ist gegenüber dem normalen deutlich erhöht, daraus kann man auf ein intensives Regulationsbestreben schließen. Die Kreislaufregulation versucht durch kräftige Erhöhung des peripheren Widerstandes dem starken Abfall des arteriellen Druckes entgegen zu wirken, durch weitgehende Entleerung der Blutspeicher wird der Rückfluß zum Herzen gesteigert. Auf diese Weise gelingt auch oft eine ausreichende Regulation.

Die Pulsfrequenz ist aber meist mehr gesteigert als normal. Daraus und aus der Verminderung des Minutenvolumens ergibt sich eine Verminderung des Schlagvolumens bis 50 %. Alle diese Vorgänge stehen unter dem bis dahin vorherrschenden Sympatikotonus.

Wenn man solche Menschen längere Zeit stehen läßt, entwickelt sich unter zunehmendem Schwindelgefühl und Gähnen ein Zustand, den man als Präkokkollaps bezeichnen kann, in welchem ein akuter parasympatischer Hemmungsreiz einsetzt: der systolische Druck sinkt weiter ab, gleichzeitig verringert sich auch der diastolische Druck. Die zirkulierende Blutmenge wird dabei noch geringer. Der Venendruck steigt wohl plötzlich sehr stark an, aber das Minutenvolumen ist schon so erheblich vermindert, daß die Regulationsvorgänge nichts mehr nützen. Der Puls, der anfangs noch an Frequenz beträchtlich zunahm, wird dann durch den parasympatischen Hemmungsreiz plötzlich ganz langsam. Dies kann soweit gehen, daß der orthostatische Kollaps droht. Seine Ursache liegt in dem Versacken des Blutes in den abnorm weiten peripheren Gefäßen während des Stehens. Dieser Kollaps ist überwiegend durch die erweiterten Venen bedingt, daher könnte man auch von einem venös bedingten Kollaps sprechen. Regulationsbestrebungen haben hier keinen Erfolg mehr. Die nervöse Regulation ist an sich intakt. Sie würde erst dann leiden, wenn es zur Gehirnanämie kommt.

Einige Regeln, die nach Schellong (4) zur Deutung bzw. Erkennung der immer wiederkehrenden Regulationsstörungen dienen, lauten:

1. Blutdruck und Pulsfrequenz sind in aufrechter Stellung abhängig von den Gefäßen und ihren Regulationen sowie vom Nervensystem. Durch Herz-erkrankungen wird das Verhalten beider Größen nicht beeinflusst.

2. Aus einem Gleichbleiben und aus einer nur geringen Senkung des Blutdruckes im Stehen bis 15 mm dürfen keine Schlüsse auf das Verhalten des Minutenvolumens gezogen werden. Senkungen über 20 mm bedeuten eine zu starke Verminderung des Minutenvolumens durch Versagen von Regulationsmechanismen (4). Nach zwei Arten kann das Versagen vor sich gehen: nach Art der hypotonen Störung und nach Art der hypodynamen Störung. Für deren Unterscheidung ist wichtig:

3. Das Verhalten des diastolischen Druckes. Bei hypotoner Störung sinkt der systolische Blutdruck um 20 mm und mehr, während der diastolische gleich bleibt oder ansteigt. Sind jedoch die Blutdruckwerte in Ruhelage schon unter den normalen, dann ist ihr Verhalten oft

längst nicht so charakteristisch.

Bei der hypodynamen Störung sinkt der diastolische Druck mit dem systolischen so stark ab, daß die Blutdruckamplitude noch immer verhältnismäßig groß bleibt und nicht wesentlich geringer als in Rückenlage ist.

4. Die Blutdruckkurve muß auf ihr Verhalten während der ganzen Dauer des Stehens beurteilt werden.

5. Zur Differenzierung in hypotone und hypodyname Störung kann die Pulsfrequenz beitragen. Sie nimmt bei der hypotonen Form fast regelmäßig zu, wenigstens zu Beginn des Stehens; erst im Präkollaps sinkt sie. Bei der hypodynamen Störung findet sich, wenn auch nicht regelmäßig, ein Gleichbleiben der Pulsfrequenz bei Beginn der diastolischen Blutdrucksenkung.

Hinsichtlich des peripheren Widerstandes bei Hypotonie lassen sich aus Teil II der Regulationsprüfung folgende Schlüsse ziehen: ein Absinken des diastolischen Druckes bei geringer oder ganz fehlender Erhöhung des systolischen Druckes läßt bei blassen, mageren Hypotonikern auf eine Regulationsstörung schließen, die vom Zwischenhirn bedingt ist. Stärkere Erniedrigung des diastolischen Druckes in Teil II hängt mit einer abnormen peripheren Gefäßerweiterung zusammen.

Die Versuchsergebnisse von W.R. Hess, welche durch elektrische Reizung der zentralen Kerngebiete des Sympathikus im Hypothalamus zu verzeichnen sind, gleichen weitgehend den Effekten, die sich nach Gaben von Sp 732 einstellen.

Nachdem somit angenommen werden durfte, daß die Substanz eine ergotrope Einstellung des Organismus im Sinne von W.R. Hess bewirkt, war es nahelegend, sie zur Behandlung der hypotonen Kreislaufdysregulation einzusetzen.

V. Z u s a m m e n f a s s u n g

1. Untersucht wurde die therapeutische Beeinflussung der hypotonen Kreislaufdysregulation und der damit verbundenen Leistungsminderung im Arbeitsmilieu durch Phenylpyrrolidinopentan (Sp 732).
2. Es wurden insgesamt 63 geeignete Fälle mit echter hypotoner Regulationsstörung berücksichtigt.
3. Als Prüfungsmethode diente die "Regulationsprüfung des Kreislaufs" nach S c h e l l o n g .
4. In der Reihe der akuten Versuche wurde das Kreislaufverhalten von 24 Personen in je 5 Vergleichsreihen pro Dosis (10 u. 20 mg) und Applikationsart (peroral und parenteral) an jeder V.P. getestet.
5. In Langzeitversuchen über mehr als 4 Monate wurden 21 Personen mit hypotoner Kreislaufdysregulation mit Sp 732 (30 mg pro die) behandelt.
6. Ebenfalls in Langzeitversuchen wurden 18 Patienten mit Neigung zu anfallsweisen hypotonen Kreislaufkrisen mit Sp 732 (30 mg pro die) behandelt.
7. Durch die Medikation wurden die systolischen Blutdruckwerte je nach Dosierung durchschnittlich um 15 - 30 mm Hg angehoben.
8. Die diastolischen RR-Werte wurden je nach Dosierung durchschnittlich um 5 - 10 mm Hg angehoben.
9. Die Blutdruckamplitude erfuhr stets eine Vergrößerung, im Durchschnitt um 20 mm Hg.
10. Volle Arbeits- und Leistungsfähigkeit wurde in allen Fällen wieder hergestellt.
11. Die Folgeerscheinungen der Hypotonie, die subjektiven Symptome physischer und psychischer Art, verschwanden.
12. Es traten keinerlei Zeichen von Toxizität während ununterbrochener Langzeitversuche auf.
13. Unangenehme Nebenerscheinungen der Therapie stellten sich nicht ein.
14. Dosiserhöhung wurde auch bei Dauerverabreichung während mehrerer Monate nicht notwendig.
15. In einigen Fällen konnte die Erhaltungsdosis nach einiger Zeit sogar herabgesetzt werden.

VI. L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s

1. Kaddatz, R. und Poetzsch, E.:

Pharmakologische Eigenschaften eines neuen Analeptikums
1-Phenyl-2-pyrrolidino-pentan. Arzneimittelforschung 7. 344-349,
Verlag Editio Cantor, Aulendorf, 1957.

2. Käfer, K.:

Die Beeinflussung des hypotonen Symptomenkomplexes und der damit
verbundenen Leistungsminderung im Arbeitsmilieu durch Phenyl-
pyrrolidinopentan. Münchn. Med. Wschr. 26, 951-953. 1957.

3. Martini, P.:

Methodenlehre der therapeutisch-klinischen Forschung. Springer
Verlag. Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1953. 324 S.

4. Schellong-Lüderitz:

Regulationsprüfung des Kreislaufs. Verlag Steinkopff.
Darmstadt, 1954. 150 S.

5. Schmidt-Voigt, J.:

Kreislaufstörungen in der ärztlichen Praxis. Verlag Editio Cantor.
Aulendorf, 1950. 94 S.

Herrn Professor Dr.med. Walter S e i t z , Direktor
der Medizinischen Poliklinik der Universität München,
danke ich in aufrichtiger Ergebenheit für das Thema
vorliegender Arbeit, für die wertvolle wissenschaft-
liche Hilfestellung und für die methodische Beratung
bei der Durchführung der Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 5. September 1927 wurde ich, Günther Heydenreich, als Sohn des Dentisten Robert Heydenreich und seiner Ehefrau Friederike, geb. Schuh, in München geboren.

Nach Durchlaufen der Ebermeyer Privatschule 1934-38 wurde ich in das Alte Realgymnasium in München aufgenommen und besuchte wegen Kriegsbeginn ab Herbst 1939 die Oberschule in Miesbach. Ab 1940 die Gisela-Oberrealschule in München, bis ich 1943 wegen der Fliegerangriffe in die Oberrealschule und das Humanistische Gymnasium Garmisch-Partenkirchen umgeschult wurde, wo ich 1947 die Reifeprüfung ablegte.

Im Winter 1948/49 Beginn des Medizinstudiums an der Universität München; Unterbrechung durch Krankheit und einige Operationen. Famulatur an der Medizinischen Poliklinik der Universität München. 1957 Medizinisches Staatsexamen.

Weiterhin blieb ich Gasthörer an der Philosophischen Fakultät der Universität München, in einigen Fächern, die ich schon früher belegt hatte.

Ärztliche Tätigkeit:

1959 - April 1960 an der Medizinischen Poliklinik der Universität München, dann in der Chirurgischen Klinik der Universität München. Anschließend 1960/61 in der II. Frauenklinik der Universität München. 1961 nochmals an der Chirurgischen Klinik der Universität München, anschließend im Biologischen Krankenhaus Höllriegelskreuth. 1964 Privatklinik Dr. Wolfram, Facharzt für Hals-Nasen-Ohrenkrankheiten, dann wieder im Biologischen Krankenhaus.

